



ORIGINAL ARTICLE /ARTÍCULO ORIGINAL

A ROLE FOR TH17 IN RESPIRATORY DISEASES

UN ROL PARA TH17 EN LAS ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

Patricio L. Acosta*

Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina.

*patricionoel@hotmail.com

The Biologist (Lima), 2014, 12 (1), jan-jun: 153-164.

ABSTRACT

T-helper 17 (Th17) cells are a new CD4⁺ helper subset mainly characterized by interleukin 17 (IL-17A) production. The functions of Th17 cells in several infectious and autoimmune diseases have recently started to be clarified. Th17 immune response is important for the defense against many microorganisms but they can also contribute to immunopathology. This review presents the new advances in the field.

Keywords: Immune response, respiratory diseases, ROR -t, Th17.

RESUMEN

Las células T-helper 17 (Th17) son un nuevo subconjunto de las células T-helper CD4⁺, caracterizadas principalmente por la producción de interleuquina 17 (IL-17A). Las funciones de las células Th17 en numerosas enfermedades infecciosas y autoinmunes han comenzado a ser clarificadas. La respuesta Th17 es importante en la defensa contra muchos microorganismos, pero también pueden contribuir a la inmunopatología. Este trabajo presenta los avances en el tema.

Palabras clave: Enfermedades respiratorias, respuesta inmune, ROR -t, Th17.

INTRODUCCIÓN

Los linfocitos CD4 T helper (Th) son reguladores esenciales de la respuesta inmune y enfermedades inflamatorias. Luego de ser activados por células presentadoras de antígeno (APC), las células Th se diferencian en células efectoras especializadas en función y secreción de citoquinas (Mosmann & Coffman 1989).

En 1986, Mosmann y Coffman introdujeron el concepto de tipos distintos de células T, basados en los tipos de citoquinas que las células producen cuando son estimuladas para diferenciarse y las llamaron linfocitos helper tipo 1 (Th1) y los de tipo 2 (Th2) (Mosmann & Coffman 1989).

Las células Th1 se caracterizan por la producción de interferón- (IFN-), el cual es fundamental en la protección contra patógenos

intracelulares, mientras que a las células Th2 las caracteriza la producción de interleuquina 4 (IL-4) y son importantes en la defensa contra las infecciones parasitarias (Park *et al.* 2005). Recientemente se ha caracterizado un nuevo subconjunto de las células T-helper CD4⁺, llamado células Th17, las cuales se caracterizan principalmente por la producción de interleuquina 17 (IL-17A), molécula que se destaca por su función de reclutar neutrófilos y en la protección contra bacterias y hongos (Harrington *et al.* 2005). Dado las diferencias con los subconjuntos clásicos, las células Th17 constituyen un linaje distinto de los de Th1 y Th2 (Park *et al.* 2005, Harrington *et al.* 2005).

El Origen de Th17

El primer miembro de la familia de las citoquinas, la IL-17 se descubrió hace más de 15 años, sin embargo no fue hasta hace poco que estas células han sido caracterizadas (Park *et al.* 2005). Desde entonces numerosos trabajos han validado el rol de las células Th17, de sus citoquinas efectoras en la patogénesis de diferentes enfermedades autoinmunes y en la mediación de los mecanismos de defensa del huésped contra diversas infecciones, tales como las infecciones bacterianas extracelulares (Betelli *et al.* 2007).

Las citoquinas producidas por las células del sistema inmune innato regulan la diferenciación de las células T Helper (Harrington *et al.* 2005). De este modo, IFN- γ e IL-12 conduce la diferenciación de las células T *naïve* hacia Th1, la IL-4 inicia la diferenciación a células Th2 y se registró que IL-1, IL-6 y TGF- β inducen la diferenciación hacia Th17 (Park *et al.* 2005) (Figura 1). Por otra parte, los factores de transcripción que regulan el perfil Th1 son STAT1, STAT4 y T-bet, mientras STAT6 y GATA-3 regulan Th2 y en el caso de Th17 son ROR- γ y STAT-3 (Park *et al.* 2005, Harrington *et al.* 2005).

Asimismo quedó demostrado que las citoquinas y factores de transcripción característicos de otros subconjuntos tienen la capacidad de inhibir el desarrollo de las citoquinas de Th17. Por ejemplo, el IFN- γ producido por Th1 y la IL-4, producto de Th2, regulan negativamente el desarrollo de Th17 y la producción de IL-17. Además se observó que las citoquinas de Th17 son inhibidas por los factores específicos de transcripción como así también las citoquinas de Th17 suprimen el desarrollo de otros linajes de células T (Korn *et al.* 2007). Este hallazgo sugiere que el equilibrio del linaje de células T es regulada

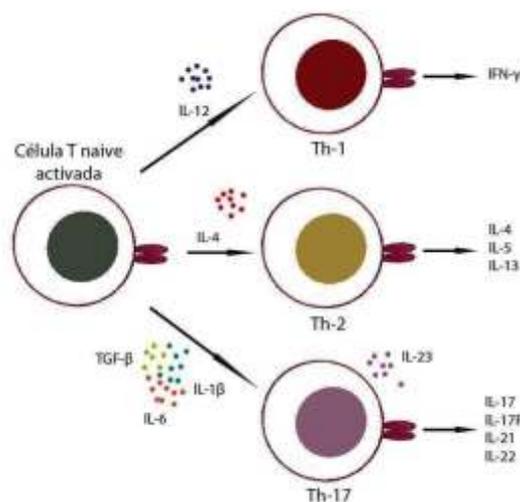


Figura 1. Diferentes subconjuntos de células T. La diferenciación de los diferentes perfiles depende del entorno de citoquinas. Se muestran las principales citoquinas efectoras para cada grupo.

por los productos de cada subgrupo, y que durante una infección, la adecuada activación de células T es crucial para combatir y controlar la infección. Sin embargo, en algunos estudios se observó que un subconjunto de células Th17 puede co-producir IFN- γ e IL-17, lo que sugiere que el IFN- γ no siempre puede inhibir la producción de IL-17, sino que juega un papel en las funciones patogénicas de Th17 (Chen *et al.* 2006, McGeachy *et al.* 2007).

Las células Th17 poseen un perfil de citoquinas caracterizados por la producción de IL-17 (IL-17A), IL-17F, IL-21 e IL-22 (Zhou 2007). La diferenciación de las células T CD4⁺ naïve en células efectoras T-helper requiere la iniciación de su receptor de célula T (TCR) y la presencia de moléculas co-estimuladoras (Bettelli *et al.* 2006). En este sentido, la respuesta Th17 es única con respecto de los otros linajes, ya que el desarrollo de este perfil requiere de la estimulación moléculas (citoquinas) distintas de las requeridas por Th-

1 y Th-2 (Bettelli *et al.* 2006, Zhou *et al.* 2007, Locksley 2009). Además la respuesta Th17 está implicada en respuestas inmunes diferentes de las de Th1, Th2 y células T reguladoras (Tregs) (Figura 2). De este modo, mientras que las citoquinas IL-1, IL-6, TGF- β inducen el desarrollo de las células Th17; la IL-12 es importante para la diferenciación Th1 y la IL4 conduce la activación de las células T hacia Th2 (Korn *et al.* 2007). Respecto a lo dicho anteriormente cabe aclarar, dado que muchos de los modelos de investigación son murinos, que aunque las células Th1 y Th2 son similares en los ratones y humanos, las células Th17 difieren en algunos aspectos. Mientras la diferenciación de las células Th17 en ratón requiere factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF- β 1) e interleuquina 6 (IL-6), la diferenciación en humanos requiere de IL-1 e IL-23 solamente y TGF- β 1 tiene solo un rol indirecto en la diferenciación por inhibición de la expansión de células Th1 (Annunziato *et al.* 2007).

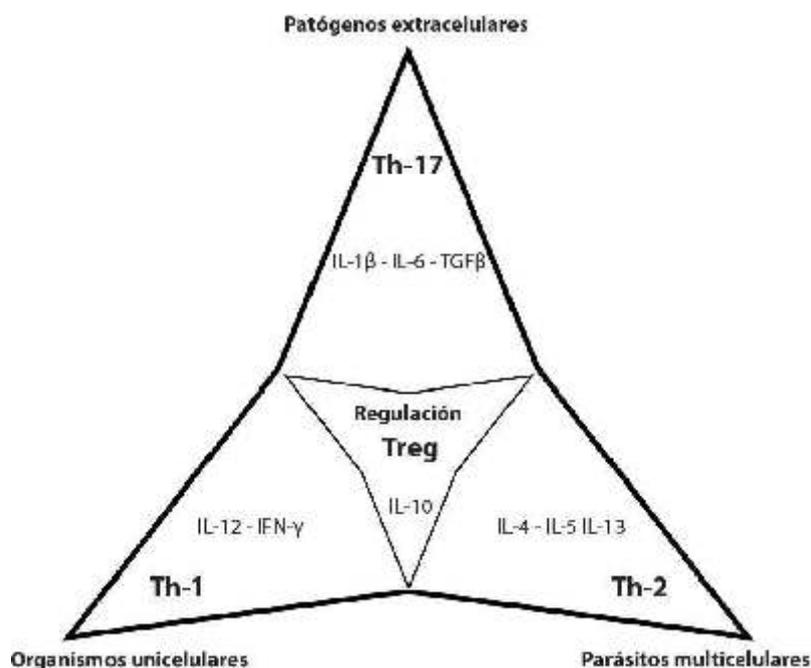


Figura 2. Esquema general de las respuestas a patógenos mediada por células T.

Respuesta Th17 y enfermedades respiratorias

Luego de su caracterización, el nuevo subconjunto de células T helper ha proporcionado nuevos conocimientos sobre los mecanismos que son importantes tanto en el desarrollo de las enfermedades autoinmunes como en las respuestas inmunes contra agentes patógenos (Matusevicius *et al.* 1999, Ye *et al.* 2001, McAllister *et al.* 2005, Higgins *et al.* 2006, Zaba *et al.* 2007, Wu *et al.* 2007, Niess *et al.* 2008, Paunovic *et al.* 2008, Ivanov *et al.* 2009). En referencia a este último punto se han descrito efectos protectores y perjudiciales de las respuestas Th17 durante la infección (McAllister *et al.* 2005, Higgins *et al.* 2006, Wiehler & Proud 2007, Ishigame *et al.* 2009, Mukherjee *et al.* 2011). En general, las respuestas Th17 son importantes en la defensa contra bacterias y hongos, aunque se ha demostrado que ésta también puede contribuir a la persistencia viral y la inflamación crónica asociados con la infección parasitaria de modo tal que múltiples factores determinan el resultado del delicado equilibrio que existe entre la protección inducida por Th17 e inmunopatogénesis. A continuación se presenta una sinopsis con las implicancias más relevantes de la respuesta inmune Th17 en las enfermedades y patógenos de las vías respiratorias.

Respuesta Th17 y enfermedad

Asma: Está caracterizado por una inflamación de los pulmones provocada por una compleja interacción entre el sistema inmune y factores ambientales tales como alérgenos. Hay evidencia significativa que sugiere un rol importante para la IL-17 en el asma. Se ha demostrado que IL-17 está expresada en biopsias, esputo y fluido de lavados bronquioalveolares de pacientes asmáticos (Molet *et al.* 2001, Barczyk *et al.* 2003, Sun *et al.* 2005, Bullens *et al.* 2006). Diferentes grupos han encontrado niveles elevados de IL-17 en el esputo de pacientes asmáticos comparados con los pacientes control (Molet

et al. 2001, Barczyk *et al.* 2003, Bullens *et al.* 2006) como así también aquellos pacientes con asma alérgica poseen elevadas concentraciones de IL-17 en suero en comparación a los controles no asmáticos (Wong *et al.* 2001). Sumado a esto se ha encontrado que el número de células Th17, así como la resistencia pulmonar aumenta a medida que aumenta la severidad de los pacientes asmáticos (Barczyk *et al.* 2003, Zhao *et al.* 2010). Se cree que la IL-17 contribuye al daño en parte debido a su capacidad de reclutar neutrófilos en las vías aéreas como resultado de la inducción de quimiocinas como IL-8 (Roussel *et al.* 2010). Siguiendo esta línea, se ha demostrado que los neutrófilos son abundantes durante las exacerbaciones asmáticas (Jatakanon *et al.* 1999). Los neutrófilos contribuyen a la hipersecreción glandular de las vías aéreas, la hiperreactividad bronquial y al remodelamiento de las vías aéreas mediante la metaloproteasa de matriz 9 (MMP-9). Por otra parte IL-17 también contribuye al daño mediante el remodelamiento tisular ya que induce la expresión de los genes de mucina MUC5AC y MUC5B en el epitelio bronquial (Chen *et al.* 2003). Todo esto indica que la IL-17 tiene un rol clave en la patogénesis del asma. De esta manera, la posibilidad de interceptar la actividad de Th17/IL-17 podría conducir hacia un tratamiento efectivo (Linden *et al.* 2003).

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): Está caracterizada por una obstrucción de la vía aérea y enfisema, secundaria a la inflamación crónica inducida por el humo de cigarrillo entre otros, que involucra la participación de los neutrófilos. La IL-17 conduce a la producción de MMP-9 la cual puede relacionarse directamente con la destrucción tisular observada en la EPOC (Prause *et al.* 2004). Recientemente se demostró que el tabaquismo está relacionado con un aumento de número de células IL-17⁺ (Doe *et al.* 2010), así como también está aumentado el número de células IL-22⁺, IL-23⁺

e IL-17⁺ en el epitelio bronquial y en la submucosa de pacientes con EPOC (Di Stefano, 2010). Siguiendo la misma línea, la expresión de ROR- γ está aumentada en el tejido pulmonar de los pacientes con EPOC, así como en los fumadores normales en comparación con controles sanos no fumadores (Chu *et al.* 2011). Similarmente, modelos experimentales en ratones de EPOC exhibieron una producción aumentada de IL-17 y de productos dependientes de ésta como IL-6, IL-8, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), así como también neutrofilia (Melgert *et al.* 2007). Todos estos datos confirman un rol potencial de la IL-17 en la EPOC.

***Bordetella pertussis* (Bergey, 1923):** es un patógeno respiratorio muy importante que causa la tos convulsa. A pesar de que su infección ha sido asociada con la promoción de la respuesta Th1 (Mills 2001), estudios actuales han demostrado que también es capaz de inducir una respuesta de tipo Th17. También se demostró que el bloqueo de IL-17 durante la infección por *B. pertussis* en ratones resulta en un reclutamiento reducido de neutrófilos y aumento de la carga bacteriana. La protección de los ratones por la vacuna para pertussis requiere de la producción de IL-1, IL-17 e IL-23. La IL-17 posteriormente activará los macrófagos que eliminarán a *B. pertussis* (Higgins *et al.* 2006). Se ha demostrado que la toxina de *B. pertussis* aumenta la diferenciación de Th17 e inhibe al perfil Treg mediante la inducción de la producción de IL-6 (Chen *et al.* 2007).

Mycobacterium sp.: *Mycobacterium tuberculosis* (Koch, 1882) es el agente causal de la mayoría de los casos de tuberculosis, que es primariamente una enfermedad pulmonar. Durante la tuberculosis primaria se generan tanto INF- γ como IL-17 que inducen el reclutamiento de células y organización del granuloma. En relación a esto se demostró que IL-23 es esencial en la inducción de respuestas

Th17 contra *M. tuberculosis* (Cruz *et al.* 2006), así como también que la IL-23 es importante para inducir respuestas de tipo Th1 en las infecciones por *M. tuberculosis* (Khader *et al.* 2005). De todos modos, las células Th1 parecen ser más importantes en la protección contra la infección primaria por *M. tuberculosis*, mientras que la ausencia de células Th17 no altera la protección en la infección primaria (Khader & Cooper 2008). Por otra parte, en ausencia de IL-12 o INF- γ , IL23/IL-17 produce neutrofilia pulmonar, el cual es menos efectivo en el control de la infección. Aunque estos datos indicarían que la IL-17 no parece jugar papel relevante en la tuberculosis primaria, podría desempeñar un papel en el mantenimiento de la respuesta inflamatoria (Feng *et al.* 2006).

Por otro lado en infecciones experimentales con *Mycobacterium bovis* (Karlson & Lessel, 1970), la ausencia de IL-23 no compromete el control de la infección. Sin embargo, ante la ausencia de IL-12, la IL-23 juega un papel importante en la inducción de la respuesta Th1. También ha sido reportado que en el contexto de deficiencia de IL-17, la respuesta Th1 es menos robusta. A pesar de esto, la carga bacteriana no se incrementa en ratones deficientes en IL-17 (Umemura *et al.* 2007).

***Staphylococcus aureus* (Rosenbach, 1884):** Es un patógeno ubicuo asociado a un amplio rango de infecciones que afectan el tracto respiratorio desde colonizaciones asintomáticas, hasta neumonías necrotizantes (Klevens *et al.* 2007). Las células epiteliales de las vías aéreas son altamente dependiente de las citoquinas proinflamatorias como así también de las del perfil Th17 para producir factores anti-estafilococcicos (Minegishi *et al.* 2009), y se ha observado que *S. aureus* puede activar IL-17 en células dendríticas como así también en monocitos (Frodermann *et al.* 2011, Niebuhr *et al.* 2011). Se ha demostrado que una deficiencia en el linaje Th17 incrementa la susceptibilidad de la infección

por *S. aureus* (Ishigame *et al.* 2009) y los efectos protectores de IL-17 fueron apreciables en pacientes con hiperglobulinemia E (hiper IgE) los cuales son susceptibles a infecciones recurrentes por *S. aureus*. Los pacientes con hiper IgE poseen mutaciones en Stat-3 (Milner *et al.* 2008) lo que resulta en una falla de los linfocitos T CD4 para diferenciarse en células Th17. Cabe recordar que IL-6 e IL-23, claves en el desarrollo de Th17 activan Stat-3 (Ivanov *et al.* 2009). En este sentido, ROR- γ t el cual es el principal factor de transcripción de Th17 es inducido por IL-6 e IL-23 de manera Stat-3 dependiente (Milner *et al.* 2008). Los defectos profundos en la producción de IL-17 y células Th17 ponen de manifiesto el papel importante de este perfil en la inmunidad contra estos patógenos, así como también su rol de este perfil en las infecciones bacterianas en general (Ma *et al.* 2008, Milner *et al.* 2008).

***Klebsiella pneumoniae* (Schroeter, 1886):** es un importante agente de infección pulmonar tanto nosocomial como en la comunidad y es de particular importancia médica debido a que se han encontrado recientemente resistentes a múltiples fármacos (Shon *et al.* 2013). Se demostró que la respuesta Th-17 es esencial en la protección contra este microorganismo, y ratones deficientes para el receptor de IL-17 no pueden controlar la infección, lo cual fue directamente asociado a un incorrecto reclutamiento de neutrófilos (Ye *et al.* 2001). También se observó en ratones carentes del receptor de IL-23, el papel de la IL-23 para aumentar la producción de IL-17 durante la infección (Happel *et al.* 2005). De modo que la IL-17 producida de forma IL-23-dependiente juega un papel importante en el reclutamiento temprano de los neutrófilos y otras células inflamatorias para proporcionar inmunidad a la infección por *K. pneumoniae*.

***Mycoplasma pneumoniae* (Somerson, 1963):** Reside extracelularmente en la mucosa del tracto respiratorio y representa una de las

causas más comunes de neumonía adquirida en la comunidad. Pocos datos hay sobre el rol de Th17 en la respuesta inmune, sin embargo, quedó demostrado que la IL-23 es inducida en los macrófagos alveolares en respuesta a *M. pneumoniae*, la cual es necesaria para la producción de IL-17. Además, se observó que la neutralización de IL-23 antes de la infección con *M. pneumoniae* reduce la producción de IL-17 lo cual provoca la falta de aclaramiento bacterial (Wu *et al.* 2007).

***Streptococcus pneumoniae* (Klein, 1884):** Es un patógeno común que normalmente coloniza las vías respiratorias altas y es la principal causa de neumonía adquirida en la comunidad (Chenoweth *et al.* 2000). Recientemente un estudio demostró en ratones deficientes para IL-23 son más susceptibles a la colonización bacteriana en los pulmones y a una mayor diseminación. Estos resultados estarían relacionados a una significativa supresión del infiltrado pulmonar en los pulmones comparados con los ratones IL-23 competentes (Kim *et al.* 2013).

***Pseudomonas aeruginosa* (Schroeter, 1872):** Es una causa mayor de infecciones pulmonares severas, normalmente antibiótico-resistente, principalmente en pacientes con respiración mecánica o fibrosis quística. La respuesta Th-17 no siempre es beneficiosa para el huésped y en pacientes con fibrosis quística los cuales tienen defectos en el aclaramiento de las vías respiratorias lo cual resulta en una infección crónica por *P. aeruginosa* se han encontrado incrementos significativos de IL-17 e IL-23 en el esputo durante las exacerbaciones, los cuales disminuyen una vez comenzado el tratamiento antimicrobiano contra la bacteria (McAlliester *et al.* 2005). Otro grupo observó que los ratones deficientes para IL-23 poseen inflamación disminuida en comparación a los *wild type*, a pesar de tener la misma carga de diseminación de *P. aeruginosa* (Dublin & Kolls 2007). Esto sugiere que la respuesta Th17 contra este patógeno no posee un rol

importante en la defensa, pero contribuiría a la patología de las vías aéreas como en los pacientes con fibrosis quística. Sin embargo cabe mencionar que en un estudio se observó que la IL-17 parece ser un factor crítico en una vacuna que protege contra la infección contra *P. aeruginosa* (Priebe *et al.* 2008).

***Pneumocystis carinii* (Delanoë & Delanoë, 1912):** La neumonía causada por *P. carinii* es una importante causa de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunocomprometidos. Hay pocos datos acerca del rol del perfil Th17 en las infecciones por *P. carinii*. Sin embargo los datos disponibles indican un rol protector de Th17 en las infecciones por *P. carinii*. Se observó que la estimulación de macrófagos alveolares con *P. carinii* induce la producción de ARNm de IL-23, además la infección en ratones IL-23p19 deficientes y depletados para IL-17 tienen aumentada la carga fúngica comparados con los ratones control. El incremento de la susceptibilidad a *P. carinii* en ausencia de IL-17, no está relacionada a una disminución del rol de los neutrófilos (ya que parecerían no tener un rol importante en el control de la infección), sino que está asociada a niveles reducidos de quimiocinas tales como proteínas inflamatorias de macrófagos (MIP) 1 y 1 y CXCL-10, requeridas para el infiltrado linfocitario en el tejido infectado (Rudner *et al.* 2007).

Virus Sincicial Respiratorio (VSR): El VSR afecta más de 30 mill de niños anualmente alrededor del mundo y es una de las principales causas de hospitalización. Las células Th17 parecen ser contribuyentes importantes tanto en la respuesta inmune protectora como así también a la patología asociada a la infección. Mediciones de los niveles de IL-17 en plasma y lavados bronquioalveolares en pacientes infectados con VSR han indicado que la citoquina puede ser benéfica. También se ha sugerido que las respuestas Th17 durante la infección por VSR es independiente de Th1 o

Th2 y en algunos niños sustituyen a una respuesta inmadura Th1 en los recién nacidos (Thornburg *et al.* 2010). Por otra parte, estudios de IL-17 en animales e *in vitro* encontraron que la ausencia de respuestas mediadas por INF- γ aumentan la respuesta Th17, así como también se ha demostrado que la IL-17 *per se*, o con partículas de ARN pueden inducir la producción de citoquinas inflamatorias y quimiocinas que promueven el infiltrado de neutrófilos en los sitios de infección. También se ha demostrado que la IL-17 suprime la habilidad de los linfocitos T CD8 para matar las células infectadas y así disminuir la carga viral (Mukherjee *et al.* 2011). Más aún, se ha demostrado *in vitro* y en modelos animales que la IL-17 aumenta la producción de mucus, la cual viene acompañada por un producción de IL-13, la cual a su vez actúa sinérgicamente con IL-17 para aumentar la producción de mucus. En resumen, los diferentes estudios revelan que IL-17 puede ser benéfica o perjudicial dependiendo del modelo y también de la población estudiada.

Rinovirus humano (hRV): Este virus es el agente etiológico más común de los resfriados, como así también está asociado a las exacerbaciones asmáticas y de EPOC, caracterizada por el infiltrado de neutrófilos. Poco se sabe acerca del rol del perfil Th17 durante las infecciones con hRV, sin embargo se observó que en células epiteliales expuestas a hRV muestran un aumento en la producción de IL-17 como también un aumento del infiltrado de neutrófilos en pulmón durante la infección por este virus (Wiehler & Proud, 2007).

CONCLUSIONES

A pesar de la poca importancia que se le dio al nuevo linaje de células Th-17 en su descubrimiento en 1995, éste fue tomando de a poco un papel protagónico no solo en cuanto a la respuesta inmune contra patógenos, sino también un rol decisivo en algunas enfermedades autoinmunes. El entendimiento de la respuesta inmune como así también el de las complejas relaciones entre los distintos linajes puede proporcionar nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de las enfermedades en las que se encuentran implicadas.

AGRADECIMIENTOS

A Carlos Iturralde y Blas Iseas. A Pierina Guariglia por las ideas y colaboración. A Aníbal R. Bar y Leandro F. Pascal. A la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires y a la Universidad Nacional del Nordeste. A la American Society for Microbiology, a la Asociación Argentina de Microbiología y al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Annunziato, F.; Cosmi, L.; Santarlasci, V.; Maggi, L.; Liotta, F.; Mazzinghi, B.; Parente, E.; Fili, L.; Ferri, S.; Frosali, F.; Giudici, F.; Parronchi, P.; Tonelli, F.; Maggi, E. & Romagnani, S. 2007. Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *Journal of Experimental Medicine*, 204:1849–1861.
- Barczyk, A.; Pierzchala, W. & Sozanska, E. 2003. Interleukin-17 in sputum correlates with airway hyperresponsiveness to methacholine. *Respiratory Medicine*, 97:726-733.
- Bettelli, E.; Carrier, Y.; Gao, W.; Korn, T.; Strom, TB.; Oukka, M.; Weiner, HL. & Kuchroo, VK. 2006. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*, 441:235–238.
- Bettelli, E.; Korn, T. & Kuchroo, VK. 2007. Th17: the third member of the effector T cell trilogy. *Current Opinion in Immunology*, 19: 652-657.
- Bullens, D.M.A.; Truyen, E.; Coteur, L.; Dilissen, E.; Hellings, P.W.; Dupont, L.J. & Ceuppens, J.L. 2006. IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: linking T cell driven inflammation and granulocytic influx. *Respiratory Research*, 7: a135.
- Chen, X.; Howard, O. & Oppenheim, J. 2007. Pertussis toxin by inducing IL-6 promotes the generation of IL-17-producing CD4 cells. *Journal of Immunology*, 178:6123–6129.
- Chen, Y.; Langrish, C.L.; McKenzie, B.; Joyce-Shaikh, B.; Stumhofer, J.S.; McClanahan, T.; Blumenschein, W.; Churakovsa, T.; Low, J.; Presta, L.; Hunter, C.A.; Kastelein, RA. & Cua, DJ. 2006. Anti-IL-23 therapy inhibits multiple inflammatory pathways and ameliorates autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Clinical Investigation*, 116:1317–1326.
- Chen, Y.; Thai, P.; Zhao, Y.H.; Ho, Y.S.; DeSouza, M.M. & Wu, R. 2003. Stimulation of airway mucin gene expression by interleukin (IL)-17 through IL-6 paracrine/autocrine loop. *Journal of Biological Chemistry*, 278: 17036-17043.
- Chenoweth, C.E.; Saint, S.; Martinez, F.; Lynch, J.P. & Fendrick, A.M. 2000. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: implications for patients with community-acquired pneumonia. *Clinic Proceedings*, 75: 1161–1168.

- Chu, S.; Zhong, X.; Zhang, J.; Lao, Q.; He, Z. & Bai, J. 2011. The expression of Foxp3 and ROR gamma t in lung tissues from normal smokers and chronic obstructive pulmonary disease patients. *International Immunopharmacology*, 11: 1780–1788.
- Cruz, A.; Khader, S.A.; Torrado, E.; Fraga, A.; Pearl, J.E.; Pedrosa, J.; Cooper, A.M. & Castro, A.G. 2006. IFN-gamma regulates the induction and expansion of IL-17-producing CD4 T cells during mycobacterial infection. *Journal of Immunology*, 177: 1416-1420.
- Di Stefano, A.; Caramori, G.; Gnemmi, I.; Contoli, M.; Vicari, C.; Capelli, A.; Magno, F.; D'Anna, S.E.; Zanini, A.; Brun, P.; Casolari, P.; Chung, K.F.; Barnes, P.J.; Papi, A. & Adcock, I. 2009. T helper type 17-related cytokine expression is increased in the bronchial mucosa of stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clinical Experimental Immunology*, 157: 316-324.
- Doe, C.; Bafadhel, M.; Siddiqui, S.; Desai, D.; Mistry, V.; Rugman, P.; McCormick, M.; Woods, J.; May, R.; Sleeman, M.A.; Anderson, I.K. & Brightling, C.E. 2010. Expression of the T helper 17-associated cytokines IL-17A and IL-17F in asthma and COPD. *Chest*, 138: 1140–1147.
- Dubin, P.J. & Kolls, J.K. 2007. IL-23 mediates inflammatory responses to mucoid *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in mice. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, 292: 519-528.
- Feng, C.; Kaviratne, M.; Rothfuchs, A.G.; Cheever, A.; Hieny, S.; Young, H.A.; Wynn, T.A. & Sher, A. 2006. NK cell-derived IFN-gamma differentially regulates innate resistance and neutrophil response in T cell-deficient hosts infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Immunology*, 177: 7086–7093.
- Frodermann, V.; Chau, T.A.; Sayedyahosseini, S.; Toth, J.M.; Heinrichs, D.E. & Madrenas, J. 2011. A modulatory interleukin-10 response to staphylococcal peptidoglycan prevents Th1/Th17 adaptive immunity to *Staphylococcus aureus*. *Journal of Infectious Diseases*, 204:253-262.
- Happel, K.I.; Dubin, P.J.; Zheng, M.; Ghilardi, N.; Lockhart, C.; Quinton, L.J.; Odden, A.R.; Shellito, J.E.; Bagby, G.J.; Nelson, S. & Kolls, J.K. 2005. Divergent roles of IL-23 and IL-12 in host defense against *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Experimental Medicine*, 202:761–769.
- Harrington, L.E.; Hatton, R.D.; Mangan, P.R.; Turner, H.; Murphy, T.L.; Murphy, K.M. & Weaver, C.T. 2005. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nature Immunology*, 6:1123-1132.
- Higgins, S.C.; Jarnicki, A.G.; Lavelle, E.C. & Mills, K.H. 2006. TLR4 mediates vaccine-induced protective cellular immunity to *Bordetella pertussis*: role of IL-17-producing T cells. *Journal of Immunology*, 176:7980-7989.
- Holland, S.M.; DeLeo, F.R.; Elloumi, H.Z.; Hsu, A.P.; Uzel, G. & Brodsky, N. 2007. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *New England Journal of Medicine*, 357:1608–1619.
- Ishigame, H.; Kakuta, S.; Nagai, T.; Kadoki, M.; Nambu, A.; Komiyama, Y.; Fujikado, N.; Tanahashi, Y.; Akitsu, A.; Kotaki, H.; Sudo, K.; Nakae, S.; Sasakawa, C. & Iwakura, Y. 2009. Differential roles of interleukin-17A and -17F in host defense against mucosal bacterial infection and allergic responses. *Immunity*, 30:108–119.
- Ivanov, I.I.; McKenzie, B.S.; Zhou, L.; Tadokoro, C.E.; Lepelley, A.; Lafaille, J.J.; Cua, D.J. & Littman, D.R. 2006. The orphan nuclear receptor RORgamma t

- directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells. *Cell*, 126:1121–1133.
- Ivanov, I.I.; Atarashi, K.; Manel, N.; Brodie, E.L.; Shima, T.; Karaoz, U.; Wei, D.; Goldfarb, K.C.; Santee, C.A.; Lynch, S.V.; Tanoue, T.; Imaoka, A.; Itoh, K.; Takeda, K.; Umesaki, Y.; Honda, K.; Littman, D.R. 2009. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*, 139: 485–498.
- Jatakanon, C.; Uasuf, W.; Maziak, S.; Lim, K.; Chung, F. & Barnes, P.J. 1999. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 160: 1532–1539.
- Khader, S.A. & Cooper, A.M. 2008. IL-23 and IL-17 in tuberculosis. *Cytokine*, 41: 79–83.
- Khader, S.A.; Pearl, J.E.; Sakamoto, K.; Gilmartin, L.; Bell, G.K.; Jelley-Gibbs, D.M.; Ghilardi, N.; De Sauvage, F. & Cooper, A.M. 2005. IL-23 compensates for the absence of IL-12p70 and is essential for the IL-17 response during tuberculosis but is dispensable for protection and antigen-specific IFN-gamma responses if IL-12p70 is available. *Journal of Immunology*, 175: 788–795.
- Kim, B.J.; Lee, S.; Berg, R.E.; Simecka, J.W. & Jones, H.P. 2013. Interleukin-23 (IL-23) deficiency disrupts Th17 and Th1-related defenses against *Streptococcus pneumoniae* infection. *Cytokine*, 64:375–381.
- Klevens, R.M.; Morrison, M.A.; Nadle, J.; Petit, S.; Gershman, K.; Ray, S.; Harrison, L.H.; Lynfield, R.; Dumyati, G.; Townes, J.M.; Craig, A.S.; Zell, E.R.; Fosheim, G.E.; McDougal, L.K.; Carey, R.B. & Fridkin, S.K. 2007. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *Journal of the American Medical Association*, 298:1763–1771.
- Korn, T.; Oukka, M.; Kuchroo, V. & Bettelli, E. 2007. Th17 cells: effector T cells with inflammatory properties. *Seminars in Immunology*, 19:362–371.
- Korn, T.; Bettelli, E.; Oukka, M. & Kuchroo, V.K. 2009. IL-17 and Th17 Cells. *Annual Review of Immunology*, 27:485–517.
- Linden, A. 2003. Rationale for targeting interleukin-17 in the lungs. *Current Opinion in investigation drugs*, 4:1304–1312.
- Locksley, R.M. 2009. Nine lives: plasticity among T helper cell subsets. *Journal of Experimental Medicine*, 206: 1643–1646.
- Ma, C.S.; Chew, G.Y.; Simpson, N.; Priyadarshi, A.; Wong, M.; Grimbacher, B.; Fulcher, D.A.; Tangye, S.G. & Cook, M.C. 2008. Deficiency of Th17 cells in hyper IgE syndrome due to mutations in STAT3. *Journal of Experimental Medicine*, 205:1551–1557.
- Matuszevicius, D.; Kivisaakk, P.; He, B.; Kostulas, N.; Ozenci, V.; Fredrikson, S. & Link, H. 1999. Interleukin-17 mRNA expression in blood and CSF mononuclear cells is augmented in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 5:101–104.
- McAllister, F.; Henry, A.; Kreindler, J.L.; Dubin, P.J.; Ulrich, L.; Steele, C.; Pilewski, J.M.; Carreno, B.M.; Pirhonen, J. & Kolls, J.K. 2005. Role of IL-17A, IL-17F, and the IL-17 receptor in regulating growth-related oncogene-alpha and granulocyte colony-stimulating factor in bronchial epithelium: implications for airway inflammation in cystic fibrosis. *Journal of Immunology*, 175:404–412.
- McGeachy, M.J.; Bak-Jensen, K.S.; Chen, Y.; Tato, C.M.; Blumenschein, W.; McClanahan, T. & Cua, D.J. 2007. TGFbeta and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain

- TH-17 cell-mediated pathology. *Nature Immunology*, 8:1390-1397.
- Melgert, B.N.; Timens, W.; Kerstjens, H.A.; Kerstjens, H.A.; Geerlings, M.; Luinge, M.A.; Schouten, J.P.; Postma, D.S. & Hylkema, M.N. 2007. Effects of 4 months of smoking in mice with ovalbumin-induced airway inflammation. *Clinical Experimental Allergy*, 37: 1798-1808.
- Mills, K. H. 2001. Immunity to *Bordetella pertussis*. *Microbes*, 3: 655-677.
- Milner, J.D; Brenchley, J.M; Laurence, A.; Freeman, A.F.; Hill, B.J.; Elias, K.M.; Kanno, Y.; Spalding, C.; Elloumi, H.Z.; Paulson, M.L.; Davis, J.; Hsu, A.; Asher, A.I.; O'Shea, J.; Holland, S.M.; Paul, W.E. & Douek D.C. 2008. Impaired T(H)17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Nature*, 452:773-776.
- Minegishi, Y.; Saito, M.; Nagasawa, M.; Takada, H.; Hara, T.; Tsuchiya, S.; Agematsu, K.; Yamada, M.; Kawamura, N.; Ariga, T.; Tsuge, I. & Karasuyama, H. 2009. Molecular explanation for the contradiction between systemic Th17 defect and localized bacterial infection in hyper-IgE syndrome. *Journal of Experimental Medicine*, 206:1291-1301.
- Molet, S.; Hamid, Q.; Davoine, F.; Nutku, E.; Taha, R.; Pagé, N.; Olivenstein, R.; Elias, J. & Chakir, J. 2001. IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 108:430-438.
- Mosmann, T.R & Coffman, R.L. 1989. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annual Review of Immunology*, 7: 145-173.
- Mukherjee, S.; Lindell, D.M.; Berlin, A.A.; Morris, S.B.; Shanley, T.P.; Hershenson, M.B. & Lukacs, N.W. 2011. IL-17-induced pulmonary pathogenesis during respiratory viral infection and exacerbation of allergic disease. *American Journal of Pathology*. 179: 248-258.
- Niebuhr, M.; Gathmann, M.; Scharonow, H.; Mamerow, D.; Mommert, S.; Balaji, H. & Werfel, T. 2011. Staphylococcal alpha-toxin is a strong inducer of interleukin-17 in humans. *Infectious Immunology*, 79:1615-1622.
- Niess, J.H.; Leithauser, F.; Adler, G.; Reimann, J. 2008. Commensal gut flora drives the expansion of proinflammatory CD4 T cells in the colonic lamina propria under normal and inflammatory conditions. *Journal of immunology*, 180: 559-568.
- Park, H.; Li, Z.; Yang, X.O.; Chang, S.H.; Nurieva, R.; Wang, Y.H.; Wang, Y.; Hood, L.; Zhu, Z.; Tian, Q. & Dong C.A. 2005. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nature Immunology*, 6:1133-1141.
- Paunovic, V.; Carroll, H., Vandebroek, K. & Gadina, M. 2008. Signalling, inflammation and arthritis: crossed signals: the role of interleukin (IL)-12, -17, -23 and -27 in autoimmunity. *Rheumatology*, 47: 771-776.
- Prause, O.; Bozinovski, S.; Anderson, G.P. & Lindén, A. 2004. Increased MMP-9 concentration and activity after stimulation with interleukin-17 in mouse airways. *Thorax*, 59: 313-317.
- Priebe, G.P.; Walsh, R.L.; Cederroth, T.A.; Kamei, A.; Coutinho-Sledge, Y.S. & Pier, G.B. 2008. IL-17 is a critical component of vaccine-induced protection against lung infection by lipopolysaccharide heterologous strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Immunology*, 181: 4965-4975.
- Roussel, L.; Houle, F.; Chan, C.; Yao, Y.; Berube, J.; Olivenstein, R.; Martin, J.G.; Huot, J.; Hamid, Q.; Ferri, L. & Rousseau, S. 2010. IL-17 promotes p38 MAPK-dependent endothelial

- activation enhancing neutrophil recruitment to sites of inflammation. *Journal of immunology*, 184:531-537.
- Rudner, X.L.; Happel, K.I.; Young, E.A. & Shellito, J.E. 2007. Interleukin-23 (IL-23)-IL-17 cytokine axis in murine *Pneumocystis carinii* infection. *Infectious Immunology*, 75: 3055- 3061.
- Shon, A.S.; Bajwa, R.P. & Russo, T.A. 2013. Hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*: a new and dangerous breed. *Virulence*, 4:107-118.
- Sun, Y.C; Zhou, Q.T & Yao, W.Z. 2005. Sputum interleukin-17 is increased and associated with airway neutrophilia in patients with severe asthma. *Chinese Medical Journal*, 118: 953–956.
- Thornburg, N.J.; Shepherd, B. & Crowe, J.E. Jr. 2010. Transforming growth factor beta is a major regulator of human neonatal immune responses following respiratory syncytial virus infection. *Journal of Virology*, 84: 12895-12902.
- Umemura, M.; Yahagi, A.; Hamada, S.; Begum, M.D.; Watanabe, H.; Kawakami, K.; Suda, T.; Sudo, K.; Nakae, S.; Iwakura, Y. & Matsuzaki, G. 2007. IL-17-mediated regulation of innate and acquired immune response against pulmonary *Mycobacterium bovis* bacille Calmette–Guerin infection. *Journal of immunology*, 178:3786–3796.
- Wiehler, S. & Proud, D. 2007. Interleukin-17A modulates human airway epithelial responses to human rhinovirus infection. *American Journal of Physiology*, 293: L505-515.
- Wong, C.K.; Ho, C.Y.; Ko, F.W.; Chan, C.H.; Ho, A.S.; Hui, D.S. & Lam, C.W. 2001. Proinflammatory cytokines (IL-17, IL-6, IL-18 and IL-12) and Th cytokines (IFN-gamma, IL-4, IL-10 and IL-13) in patients with allergic asthma. *Clinical Experimental Immunology*, 125:177-183.
- Wu, Q.; Martin, R.J.; Rino, J.G.; Breed, R.; Torres, R.M. & Chu, H.W. 2007. IL-23-dependent IL-17 production is essential in neutrophil recruitment and activity in mouse lung defense against respiratory *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Microbes Infection*, 9:78–86.
- Ye, P.; Garvey, P.B.; Zhang, P.; Nelson, S.; Bagby, G.; Summer, W.R.; Schwarzenberger, P.; Shellito, J.E. & Kolls, J.K. 2001. Interleukin-17 and lung host defense against *Klebsiella pneumoniae* infection. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 25: 335-340.
- Zaba, L.C.; Cardinale, I.; Gilleaudeau, P.; Sullivan-Whalen, M.; Suarez-Farinas, M.; Novitskaya, I.; Khatcherian, A.; Bluth, M.J.; Lowes, M.A. & Krueger, J.G. 2007. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *Journal of Experimental Medicine*, 204: 3183–3194.
- Zhao, Y.; Yang, J.; Gao, Y.D. & Guo, W. 2010. Th17 immunity in patients with allergic asthma. *International Archives of Allergy and Immunology*, 151: 297-307.
- Zhou, L.; Ivanov, I.I.; Spolski, R.; Min, R.; Shenderov, K.; Egawa, T.; Levy, D.E.; Leonard, W.J. & Littman, D.R. 2007. IL-6 programs T(H)-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways. *Nature Immunology*, 8:967–974.

Received January 28, 2014.
Accepted March 19, 2014.